

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日:

2003年11月20日(20.11.2003)

PCT

(10) 国际公布号:

WO 03/095498 A1

(51) 国际分类号<sup>7</sup>: C08B 37/16, A61K 47/40

(21) 国际申请号: PCT/CN03/00337

(22) 国际申请日: 2003年5月9日(09.05.2003)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
02116766.4 2002年5月10日(10.05.2002) CN

(71)(72) 发明人/申请人: 刘云清(LIU, Yunqing) [CN/CN];  
刘西瑛(LIU, Xiying) [CN/CN]; 刘炜(LIU, Wei)  
[CN/CN]; 刘彤(LIU, Tong) [CN/CN]; 中国北京市海  
淀区学院路38号, Beijing 100083 (CN)。

(74) 代理人: 北京纪凯知识产权代理有限公司(JEEKAI &  
PARTNERS); 中国北京市西城区宣武门西大街129号  
金隅大厦602室, Beijing 100031 (CN)。

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,  
BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:  
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期  
PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: COMPLEX OF ORGANIC MEDICINES AND BETA-CYCLODEXTRIN DERIVATIVES AND ITS  
PREPARING PROCESS

(54) 发明名称: 有机药物与倍他环糊精衍生物配合物及其制备方法

(57) Abstract: The present invention relates to a process of preparing a water-soluble complex of water-insoluble or sparingly-soluble organic medicines and beta-cyclodextrin derivatives, which comprises: a. the step of dissolving successively or simultaneously said organic medicines and said beta-cyclodextrin derivatives in organic solvent(s) at certain mole ratio or mass ratio in the presence of suitable amount of water; b. the step of removing said organic solvent(s) from said solution of the step a. to obtain aqueous solution of said organic medicines and beta-cyclodextrin derivatives; and c. the step of removing water from the aqueous solution to obtain the complex of said organic medicines and beta-cyclodextrin derivatives. The invention also provides a sterile water-soluble complex of water-insoluble or sparingly-soluble organic medicines and beta-cyclodextrin derivatives. A fully-water-soluble complex can be prepared from any water-insoluble or sparingly-soluble organic medicines or other organic compounds according to the present invention. Thus, appreciably convenient means are provided for industrial uses of such organic medicine preparations and of other organic compounds.

(57) 摘要

本发明提供一种制备水不溶或难溶有机药物与倍他环糊精衍生物水溶性配合物的方法, 该方法包括: a. 将所述有机药物和所述倍他环糊精衍生物, 在适量水的存在下, 以一定的摩尔比或质量比, 先后或同时溶解于有机溶剂的步骤; b. 除去 a 步骤所得溶液中的所述有机溶剂, 得到所述有机药物和所述倍他环糊精衍生物水溶液的步骤; 和 c. 除去所述水溶液中水分, 所述有机药物和所述倍他环糊精衍生物的配合物的步骤。本发明还提供一种水不溶或难溶有机药物与倍他环糊精衍生物水溶性无菌配合物。通过本发明, 可以使任意水不溶或难溶的有机药物或者其他有机化合物制成完全溶解于水的配合物。由此, 为这类有机药物的制剂以及其他有机化合物的工业用途提供了极为便利的条件。



WO 03/095498 A1

## 有机药物与倍他环糊精衍生物配合物及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种有机药物与倍他环糊精衍生物配合物及其制备方法。

### 发明背景

药物在水中的溶解度在一定数量级以下时，其药物制剂的开发及生物利用度将受到限制和影响，而在药典、基本药物名录以及组合化学方法筛选的活性药物中难溶或不溶于水的大约占三分之一强。对于那些难溶或不溶水的药物提高药效而言，增加其水中溶解度，具有重大意义。

利用倍他环糊精（ $\beta$ -CD）或其衍生物与药物的配合作用增加药物的水溶性，是经多年和广泛研究的方法。但  $\beta$ -CD 本身的低溶解度限制了它的应用，特别是  $\beta$ -CD 经静脉注射，可引起血中尿素氮增加，经肾小管吸收时，因其水溶性低会结晶出来，造成组织坏死现象。

近年来，以羟丙基倍他环糊精（HP- $\beta$ -CD）为代表的  $\beta$ -CD 的衍生物以其安全剂量大、与血液相溶性好、不改变药效、增加药物的水溶性、稳定性等特点，可用于制备静脉注射、口服等各种剂型，因而被认为是比较有前途的药物载体材料。

倍他环糊精衍生物作为药物的载体制备包合复合物增加药物的溶解度已有很多报道和专利。其中如 Pitha et al, Int J Pharm 1986. 29(1):73. 报道了 32 种药物以羟丙基倍他环糊精（2-HP- $\beta$ -CD）浓溶液（40~50%）对药物进行增溶，在所列举的化合物中，溶解度的增加由 1.3 倍~13666 倍不等。Pitha 还在美国专利 No. 4, 727, 064 中介绍了大量相同的制品，确认药物与环糊精衍生物的包合复合物水溶性良好。其中采用的制法大都是溶液平衡法，利用环糊精衍生物浓溶液的增溶作用，将溶解部分作为药用，也可通过结晶、冷冻干燥等处理方法加工为固体粉末，而这种粉末在加水溶解时可能析出不溶物。此外，有相当多的综述性文献，如张秀荣等（中国药理学杂志 2000. 38（10）：649）介绍环糊精衍生物在非肠道用药的应用；谢伯泰等（国外医药—合成药、生化药、制剂分册 2002. 23（5）：302）对羟丙基倍他环糊精在药学中的应用作了介绍，等等。都是作为药物的载体增加其水中的溶解度。

青蒿素是中国科学家发明的优秀的抗疟药，但其溶解性差，为改变其溶解性采用合成衍生物的方法，收效甚微。而以环糊精作载体增加溶解度，简单易行。国际专利申请 WO90/02141 中列举的化合物中有多种制备方法，如将青蒿素衍生物溶于环糊精衍生物的溶液中，或溶解于有机溶剂中，与环糊精衍生物水溶液混合搅拌，分离结晶等等方法。瑞士专利 685391 则将青蒿素及其衍生物与环糊精衍生物共同混悬于水中，将这种混合物于 37℃ 水浴中搅拌约 30 多小时，然后滤除不溶物，将溶液分装在西林瓶中，冻干。估计每瓶含青蒿素约 50mg。在该文献中的 10 多个实施例中，均采用类似的方法。至今，以  $\beta$ -环糊精衍生物作载体增溶药物多用于非肠道给药，静脉滴注，未见广泛的应用于口服制剂，可能的原因是尚未找到工业化生产的简单方法。

总结多年来的文献制备方法的特点大致是：1、采用较高浓度的 HP- $\beta$ -CD 水溶液（如 >40%），利用基于 cmc 临界胶束浓度的增溶作用，溶解难溶的药物；2、采用机械的搅拌、超声破碎等方法使固体药物高度分散以加速其溶解；3、采用适宜的酸、碱表面活性剂、潜溶剂助溶和增加稳定性；4、通过结晶、共沉淀法从饱和溶液中析出沉淀，再进行喷雾干燥或冷冻干燥；5、工艺周期长，须在洁净或较低温度下数十小时或数日处理药物。2000 年进行临床试验的依曲康唑注射液是第一个进入临床试验的依曲康唑-羟丙基倍他环糊精包合复合物静脉输注液体剂型，但在其配方中使用了相当量的酸和潜溶剂等以增加制剂的稳定性，它的药物与羟丙基倍他环糊精的质量比为 1:40。波谱学杂志第 17 卷第 3 期 2000 年 6 月报道的氟哌酸-羟丙基倍他环糊精固体包合物的制备及其性质的研究一文，就是采用较高浓度的 HP- $\beta$ -CD 水溶液，采用机械搅拌，在洁净或较低温度下数十小时或数日处理药物，利用共沉淀法，再通过干燥制得氟哌酸-羟丙基倍他环糊精固体粉末状包合物。

上述方法制备的包合物，在一定程度上提高了药物的溶解性，但该固体粉末状包合物加水溶解时常不一定能全部溶解，或溶液再加水稀释时析出不溶物，其特点是对稀释和再溶解的不稳定、不可逆。究其原因，是组成的不稳定性，该固体粉末是一种包合复合物，而没有形成超分子化学意义上的组成稳定的配位化合物。

本发明的目的在于提供一种有机药物与倍他环糊精衍生物配合物的制备方法以及用该制备方法制备的配合物。用该方法制备的配合物组成稳定，是超分子化学意义上的配位化合物，该制品极易或易溶于

水，溶解速度快，具有无限稀释稳定性。

## 发明概要

本发明提供一种制备有机药物与倍他环糊精衍生物配合物的方法，包括：

a. 将所述有机药物和所述倍他环糊精衍生物，在适量水的存在下，以一定的摩尔比或质量比，先后或同时溶解于有机溶剂的步骤；

b. 除去 a 步骤所得溶液中的所述有机溶剂，得到所述有机药物和所述倍他环糊精衍生物水溶液的步骤；和

c. 除去所述水溶液中水分，所述有机药物和所述倍他环糊精衍生物的配合物的步骤。

在一种优选实施方案中，上述有机溶剂是亲水性有机溶剂。

在另一种优选实施方案中，上述亲水性有机溶剂选自低级脂肪酸酯类溶剂，烃类溶剂，卤代烃类溶剂，呋喃类溶剂，酰胺类溶剂，低级脂肪醇类，硝类溶剂，酮类溶剂和它们的混合物。

在另一种优选实施方案中，上述亲水性有机溶剂选自乙酸甲酯，乙酸乙酯，乙酸丁酯，石油醚，环己烷，二氯甲烷，氯仿，水，四氢呋喃，二甲替乙酰胺；二甲替甲酰胺，甲醇，乙醇，丙醇，丁醇，乙晴，丙酮和它们的混合物。

在另一种优选实施方案中，上述 a 步骤的溶解在 30~100℃ 的温度条件下进行。

在另一种优选实施方案中，上述 a 步骤的溶解是在 60~75℃ 的温度条件下进行。

在另一种优选实施方案中，上述有机药物与倍他环糊精衍生物的摩尔比或质量比为临界摩尔比或临界质量比，或者小于临界摩尔比或临界质量比，或者大于临界摩尔比或临界质量比。

在另一种优选实施方案中，上述有机药物与倍他环糊精衍生物临界值是通过单元试验或制备饱和溶液的方法来确定的。

在另一种优选实施方案中，上述倍他环糊精衍生物选自羟丙基倍他环糊精、羟乙基倍他环糊精、磺烷基倍他环糊精、乙醚基倍他环糊精、甲基倍他环糊精和乙基倍他环糊精。

在另一种优选实施方案中，上述倍他环糊精衍生物为羟丙基倍他环糊精。

在另一种优选实施方案中，上述方法还包括对 a 步骤得到的溶液

进行无菌过滤的步骤。

在另一种优选实施方案中，上述有机药物为水不溶或水难溶有机药物。

在另一种优选实施方案中，上述有机药物选自表 1 所示药物的至少一种及其任意混合物。

在另一种优选实施方案中，上述方法包括将上述配合物经过加热真空膨化和干燥制成多孔无菌颗粒或粉末。

在另一种优选实施方案中，上述方法包括将上述配合物直接分装制备注射用粉针剂或用于制备冻干粉、块或溶液。

在另一种优选实施方案中，上述方法包括将上述配合物与药学上可接受的辅料一起制备片剂、颗粒剂，胶囊，丸剂，口嚼剂，栓剂，贴剂。

在另一种优选实施方案中，上述方法包括将上述配合物制成粉雾化吸入药剂。

在另一种优选实施方案中，上述方法包括将上述配合物制成滴眼，滴鼻，含漱，气雾，直肠，冲、洗的药用溶液。

在另一种优选实施方案中，上述方法包括将上述配合物制成用于人以外的畜、禽、农作物、植物的病虫害防治和激素，营养添加物。

在另一种优选实施方案中，上述方法包括将上述配合物用于化工，制备酶制剂、催化剂。

本发明还提供一种用上述任一方法制备的有机药物和倍他环糊精衍生物的配合物。

本发明进一步提供一种含有倍他环糊精衍生物和水不溶或难溶有机药物的配合物。

在一种优选实施方案中，上述有机药物选自表 1 所示有机药物的至少一种。

在另一种优选实施方案中，上述倍他环糊精衍生物和上述有机药物以临界摩尔比或者临界质量比存在于所述配合物中。

在另一种优选实施方案中，上述倍他环糊精衍生物和上述有机药物以大于临界摩尔比或者临界质量比存在于所述配合物中。

在另一种优选实施方案中，上述倍他环糊精衍生物和上述有机药物以小于临界摩尔比或者临界质量比存在于所述配合物中。

在另一种优选实施方案中，上述配合物还含有药学上可接受的赋型剂，载体或稀释剂。

## 发明的详细说明

本发明的方法是按照分子间相互作用的原理，以倍他环糊精衍生物为主体，以有机药物分子或其它有机分子为客体，以在水存在下为必要条件，生成稳定的弱键（非键）结合的配位化合物（或称配合物、超分子化合物），有机药物与倍他环糊精衍生物形成稳定的、易溶于水的配合物。

本发明工艺周期短，一般只需 3~4 小时，主要包括如下步骤：

a. 在洁净环境下，密闭反应器中，将有机药物溶解于亲水有机溶剂，必要时在 30~100℃ 加热至溶解。将有机药物的溶液与临界摩尔比或临界质量比的倍他环糊精衍生物的水溶液混合；

b. 将上述 a 步骤所得混合溶液在加热下除去溶剂，得到药物与倍他环糊精的水系统；

c. 对 b 步骤所得溶液进行减压浓缩，使其含水量达到规定量，由此得到药物与倍他环糊精的配合物为膨化疏松体。

根据药制剂要求，用本发明的方法制备的膨化疏松体形态的配合物可以用于制备以下制剂：

可直接分装制备注射用粉针剂；可通过转溶制备溶液或冻干粉、块；加入有关辅料制备各种片剂、颗粒剂、胶囊、糖浆等口服、腔道药剂；制成粉雾化吸入药剂；制成滴眼，滴鼻，含漱，气雾，直肠，冲、洗的药用溶液；制成用于人以外的畜、禽、农作物、植物的病虫害防治和激素，营养添加物等；用于化工，如酶制剂、催化剂等其他有关用途。

在上述 a 步骤中，也可以将药物和倍他环糊精按临界摩尔比同时溶解规定的溶剂中，得到混合溶液。此外，根据制剂的需要，可以对溶液进行超滤除菌，脱色脱热原处理。在溶解过程中，根据药物的不同，必要时可进行加热处理，以促进溶解。加热的温度一般为 30~100℃。

在上述 c 步骤中的减压浓缩温度一般为 30~100℃，优选为 60~75℃。在该步骤中，可将干燥的疏松体在反应器中粉碎为所需粒度的多孔颗粒或粉末。干燥后的含水量视药物以及制剂的不同，可以适宜地确定。为了便于将膨化疏松体加工成颗粒或粉末等，含水量优选为 1wt% 以下。

本发明所述临界摩尔比或临界质量比是指，用本发明的方法制成的有机药物与倍他环糊精衍生物的配合物恰好溶解于规定量的水并形

成稳定水溶液时摩尔比或质量比。

在本发明的方法中，为了使有机药物能够完全溶解于水并且稳定，有机药物与倍他环糊精衍生物的配比优选采用临界摩尔比或临界质量比。但是，当某些药物制剂并不需要药物完全溶解时，该药物与倍他环糊精衍生物的配比可以小于临界摩尔比或临界质量比。此外，根据需要，药物与倍他环糊精衍生物的配比也可以大于临界摩尔比或临界质量比。但考虑到倍他环糊精衍生物的成本等因素，一般没有必要用过量的倍他环糊精衍生物。

本发明的有机药物与倍他环糊精衍生物的临界摩尔比和临界质量比可以通过下述单元试验方法来确定。

将各种摩尔比或质量比的有机药物和倍他环糊精衍生物，按照本发明的上述方法制备成膨化疏松体型的配合物，然后将该不同配比的配合物分别加入规定的水，观察溶液的性质，取恰好溶解于水且溶液稳定的配比作为本发明的临界摩尔比或临界质量比。

根据上述方法，对青蒿素（分子量：282.34，几乎不溶于水）与羟丙基倍他环糊精（平均分子量约 1600）配合物的临界值进行了测定，其结果如下：

摩尔比	质量比	产物性质
3	16.98	部分溶于水
4	22.64	溶于水，不稳定
*5	28.30	易溶于水，稳定
6	33.94	易溶于水，稳定

上述结果表明，当青蒿素与羟丙基倍他环糊精摩尔比达到和大于 1: 5 时，生成稳定的水溶性配合物。因此青蒿素与羟丙基倍他环糊精配合物的临界值摩尔比约 5，质量比为约 28。

本发明的临界摩尔比和临界质量比也可以通过以下饱和溶液法来确定。

将准确量的药物（必要时加以研磨）置于容器中，然后在搅拌下逐渐加入准确计量的倍他环糊精水溶液，直至药物恰好完全溶解于该水溶液为止。计算此时两者的质量数并换算成摩尔数。重复上述实验，取重复实验的平均摩尔数，并用下式计算临界摩尔比：

药物临界摩尔比=倍他环糊精的平均摩尔数/药物的平均摩尔数

例如，青蒿素与羟丙基倍他环糊精的临界摩尔比是通过以下方法

测得的：将精确称取的青蒿素用组织研磨器研磨成细粉，放入烧杯，然后在搅拌下逐渐加入准确计量的 40%羟丙基倍他环糊精水溶液，直至青蒿素恰好完全溶解在溶液为止。计算此时两者的质量数并换算成摩尔数。重复该实验 3 次，取平均摩尔数按上式算出青蒿素的临界摩尔比为约 5。

从上述实验结果可以看出，临界值的两种测定方法得出的结果基本一致。经上述实验测得用于本发明的各种药物的临界摩尔比（或临界质量比）见下表 1：

表 1

药物名称		临界值	
		摩尔比	质量比
A. 抗疟药：倍半萜内酯类青蒿素及其衍生物	青蒿素	5	
	双氢青蒿素	7	
	蒿甲醚	7	
	青蒿琥酯	3	
	蒿乙醚	8	
B. 大环内酯类抗生素	红霉素	6	
	麦迪霉素	8	
	罗红霉素	18	
	阿奇霉素	16	
	甲红霉素	18	
C. 唑类抗真菌药	依曲康唑	18	
	酮康唑	3	
	咪康唑	6	
	克霉唑	4	
D. 生物碱镇痛药	高乌甲素	2	
	罗通定	1	
E. 氮卓类等抗焦虑及镇静安眠药	地西泮	3	
	劳拉西泮	3	
	艾司唑仑		20
	谷维素		38
	唑吡坦	2	



F. 抗肿瘤药	他莫昔芬	2	
	紫杉醇	100	
	白消安	5	
	依托泊苷	10	
G. 甾体化合物	泼尼松	4	
	睾酮	4	
	普拉睾酮	3	
	螺内酯	3	
H. 免疫抑制药	环孢素 A	66	
I. 镇咳祛痰药	二氧丙嗪		2
	溴己新	3	
J. 磺胺类及增效剂	磺胺甲恶唑	2	
	磺胺异恶唑	2	
	磺胺嘧啶	3	
	甲氧苄啶	3	
K. 抗菌剂	安比西林	3	
	环丙沙星	5	
	呋喃唑酮		25
	诺氟沙星		30
	甲硝唑		9
	替硝唑		6.5
L. 解热、抗炎、镇痛药	对乙酰氨基酚		3
	吡罗昔康		15
	布洛芬		8
M. 循环系统药物	尼莫地平	35	
	尼群地平	3	
	桂利嗪	3	
	吗多明		11
	洛伐他汀	26	
	辛伐他汀	29	

N. 其他及挥发性物质	法莫替丁		9
	西布曲明		2
	西地那非	2	
	格列齐特	2	
	地芬尼多	1	
	咖啡因		4
	酮替芬		4
	硫辛酸	1	
	硫辛酰胺		7
	薄荷脑	2	
	龙脑		6
	樟脑		8
	川芎嗪		12
	三氯叔丁醇		6
	香草醛		9

在本发明中，采用摩尔比还是质量比，取决于有机药物的性质以及计算的方便，两者在本质上没有区别。

本发明的倍他环糊精衍生物，一般可以采用羟丙基倍他环糊精、羟乙基倍他环糊精、磺烷基倍他环糊精、乙醚基倍他环糊精、甲基倍他环糊精和乙基倍他环糊精。优选为羟丙基倍他环糊精。

羟丙基倍他环糊精的分子式为  $(C_6H_{10}O_5)_7$ ， $(C_3H_6O)_n$ ， $MS \approx 5$ ，分子量范围在 1367~1716 之间，平均分子量为 1600，按干燥品计算，含羟丙氧基  $(-C_3H_6O)$  为 22.0~41.0%。

本发明所使用的溶剂可以是任意的亲水性有机溶剂。从药学制剂的角度出发，适宜的溶剂一般应满足的以下要求：对药物和载体具有适宜的溶解度；残留的微量溶剂易除去或不影响用药安全；能与水相溶并在减压下易于除去。

在本发明中一般可选择使用的溶剂有：酯类：低级脂肪酸酯，如乙酸甲酯，乙酸乙酯，乙酸丁酯等；烃类：石油醚，环己烷等；卤代烃类：二氯甲烷，氯仿等；水，呋喃类；酰胺类：二甲替乙酰胺；二甲替甲酰胺等；醇类：低级脂肪醇；晴类：乙晴；酮类：丙酮等。这

些溶剂不仅可以单独使用，也可以将它们的两种或两种以上混合使用。

在本发明的方法中，“适量水存在”是必须的。但是，对水的用量没有特别限定。适量的水可以是加入的水，也可以是有机药物或倍他环糊精衍生物中存在的水分。当有机药物或倍他环糊精衍生物中存在水分时，在溶剂中可以不另外加入水。

本发明的方法适用于任意的水不溶或难溶有机药物。以下通过实施方法和实施例对本发明进行说明。值得注意的是，这些实施方法和实施例仅用于更好地理解 and 实施本发明，而不构成对本发明的任何限定。

### 实施方法

本发明的药物与倍他环糊精衍生物配合物在制备时，一般包括以下几个方面：

1. 溶剂：根据药物的理化性质以及上述对溶剂的要求，选择合适的溶剂。
2. 配料：将药物与载体（倍他环糊精衍生物）按经试验确定的比例（临界摩尔比或质量比）配料。
3. 溶解及溶液的处理：必要时可加热，溶解后溶液视要求进行脱色，脱热原，过滤处理，得澄清溶液（制备供口服的制剂可简化）。
4. 浓缩与转化：滤液输入旋转罐中，转速 120 转，在加热下，减压浓缩，除尽溶剂，并使转化为水系统，至物料呈玻璃状。在浓缩、转化过程中须保持为均相系统，无不溶物析出。
5. 膨化、干燥：膨化在 120 转速下进行，干燥在慢速下进行。上述 4 中的物料继续加热，减压，物料脱水膨化，变乳白色或不透明，发泡隆起，直至干燥，得疏松的多孔固体。
6. 粉碎、出料：经膨化的疏松多孔物料，可按需要粉碎为颗粒或粉末出料。
7. 设备：旋转罐（容积可以为 1, 5, 10, 20, 50 立升或以上）。可控温度（0~100℃），转速：0~150 转/分，可调，附溶剂冷凝回收装置。真空泵：30~80 立升/分水冲泵（或其他泵），真空度 0.1Mpa。

药物—倍他环糊精衍生物之配合物的性质指标：易溶于水，稀释稳定性不小于 8 小时，符合静脉输注的要求，口服无此要求。

### 实施例 1

#### 注射用青蒿素—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

将青蒿素 10g 与羟丙基倍他环糊精 56g (两者的临界摩尔比为 5), 加乙醇适量, 加热使溶解, 加入活性碳 1g (两者的临界摩尔比为), 微沸 15 分钟, 降温至约 50℃, 过滤。将滤液加入到旋转罐中, 保温 70~80℃, 减压浓缩, 收集溶剂, 并转化为水系统, 继续减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程约 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$  (视投料量有所变化)。溶剂回收率: 85~90%。

### 实施例 2

#### 注射用青蒿琥酯—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

将青蒿琥酯 10g 与羟丙基倍他环糊精 42g (两者的临界摩尔比为 3), 加乙醇溶解, 加少量活性碳, 搅拌下加热 15 分钟, 过滤。将滤液加入到 1 立升旋转罐中, 保温 70~80℃, 转速 120 转, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程约 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 85~90%。

其他青蒿素类的配合物类同。

### 实施例 3

#### 红霉素—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

将红霉素 5g 与羟丙基倍他环糊精 62g (两者的临界摩尔比为 6), 加乙醇 200ml 加热溶解, 加活性碳脱色、脱热原, 加热 15 分钟, 过滤。将滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 70~80℃, 减压浓缩, 转化为水系统, 减压膨化, 干燥。收率:  $\geq 98\%$ 。

### 实施例 4

#### 阿奇霉素—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

将阿奇霉素 1g 与羟丙基倍他环糊精 34g (两者的临界摩尔比为 16), 加乙醇 100ml 加热溶解, 加活性碳脱色、脱热原, 加热 15 分钟, 过滤。将滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 70~80℃, 减压回收溶剂, 浓缩后转化为水系统, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 85~90%。

### 实施例 5

#### 麦迪霉素—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

将麦迪霉素 3g 与羟丙基倍他环糊精 53g(两者的临界摩尔比为 8), 加入四氢呋喃 100ml, 加热溶解, 加活性炭脱色、脱热原, 过滤。滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 70~80℃, 减压浓缩回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温减压, 使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率: ≥98%。溶剂回收率: 85~90%。

### 实施例 6

#### 罗红霉素—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

将罗红霉素 2g 与羟丙基倍他环糊精 72g(两者的临界摩尔比为 18), 加乙醇 100ml, 加热溶解, 加活性炭脱色、脱热原, 过滤。滤液输入 1 立升旋转罐中, 80℃保温, 转速 120 转, 减压浓缩回收溶剂, 并转化为水系统, 转化后继续保温减压, 使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率: ≥98%。溶剂回收率: 90%。

其他的大环内酯类药物制法类同。

### 实施例 7

#### 依曲康唑—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

将依曲康唑 1g 与羟丙基倍他环糊精 40g(两者的临界摩尔比为 18), 加乙醇适量加热溶解, 加活性炭脱色、脱热原, 过滤。滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 65~70℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 转化后继续减压, 使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率: ≥98%。溶剂回收率: 90%。

### 实施例 8

#### 酮康唑—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

将酮康唑 5g 与羟丙基倍他环糊精 45g(两者的临界摩尔比为 3), 加乙醇溶解, 同时加入吐温 80 1.5g, 溶解后, 加活性炭, 脱色、脱热原, 过滤。滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 60~70℃, 减压浓缩回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率: ≥98%。溶剂回收率: 90%。

### 实施例 9

#### 罗通定—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

盐酸罗通定 5g 与羟丙基倍他环糊精 23g(两者的临界摩尔比为 1), 加乙醇溶解, 必要时过滤。滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 60~65℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 保温减压使物料膨化, 干燥。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 85~90%。注意: 避光操作(避直射光)。

### 实施例 10

#### 高乌甲素—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

氢溴酸高乌甲素 5g 与羟丙基倍他环糊精 28g(两者的临界摩尔比为 2), 加乙醇溶解, 必要时过滤, 滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 55~65℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 90%。

### 实施例 11

#### 劳拉西洋—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

劳拉西洋 3g 与羟丙基倍他环糊精 50g(两者的临界摩尔比为 3), 加乙醇溶解, 必要时过滤。滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 70℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 90%。

### 实施例 12

#### 唑吡坦—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

酒石酸唑吡坦 10g 与羟丙基倍他环糊精 42g(两者的临界摩尔比为 2), 加乙醇溶解, 必要时过滤。滤液输入旋转罐中, 保温 60~70℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 85~90%。

### 实施例 13

#### 他莫昔芬—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

枸橼酸他莫昔芬 5g 与羟丙基倍他环糊精 45g(两者的临界摩尔比为 2), 加乙醇溶解, 必要时过滤, 滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 60~

70℃，减压浓缩，回收溶剂，并转化为水系统，继续保温，减压使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3.5~4h。收率：≥98%。溶剂回收率：90%。

#### 实施例 14

##### 依托泊苷—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

依托泊苷 2g 与羟丙基倍他环糊精 55g（两者的临界摩尔比为 10），加乙酸乙酯溶解，加热，加活性炭脱色，脱热原，保温 15 分钟，过滤，滤液输入 1 立升旋转罐中，保温 70~80℃，减压浓缩回收溶剂，并转化为水系统，继续保温，减压使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3.5~4h。收率：≥98%。溶剂回收率：90%。

#### 实施例 15

##### 白消安—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

白消安 2g 与羟丙基倍他环糊精 66g（两者的临界摩尔比为 5），加乙醇适量溶解，溶液加热，加活性炭脱色，脱热原，保温 15 分钟，过滤，滤液输入 1 立升旋转罐中，75~80℃保温，减压浓缩，回收溶剂，并使转化为水系统，继续保温，减压使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3.5~4h。收率：≥98%。溶剂回收率：85~90%。

#### 实施例 16

##### 紫杉醇—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

紫杉醇 0.5g 与羟丙基倍他环糊精 90g（两者的临界摩尔比为 100），加乙醇溶解，加热，加活性炭脱色，脱热原，过滤，滤液输入 1 立升旋转罐中，保温 60~70℃，减压浓缩，回收溶剂，并转化为水系统，继续保温，减压使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3~4h。收率：≥98%。溶剂回收率：85%。

#### 实施例 17

##### 泼尼松—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

泼尼松 2g 与羟丙基倍他环糊精 36g（两者的临界摩尔比为 4），加四氢呋喃溶解，加热，加活性炭脱色，脱热原，过滤，滤液输入 1 立升旋转罐中，保温 65~75℃，减压浓缩，回收溶剂，并转化为水系统，继续保温，减压使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3.5~4h。收

率：≥98%。溶剂回收率：85~90%。

#### 实施例 18

##### 普拉睾酮—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

普拉睾酮 3g 与羟丙基倍他环糊精 54g (两者的临界摩尔比为 3)，加乙醇溶解，必要时过滤，滤液输入 1 立升旋转罐中，保温 65~75℃，减压浓缩，回收溶剂，并转化为水系统，继续保温，减压使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3.5~4h。收率：≥98%。溶剂回收率：85~90%。

#### 实施例 19

##### 螺内酯—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

螺内酯 4g 与羟丙基倍他环糊精 48g (两者的临界摩尔比为 3)，加乙醇溶解，加热，加活性炭脱色，脱热原，过滤，滤液输入 1 立升旋转罐中，保温 55~65℃，减压浓缩，回收溶剂，并转化为水系统，继续保温减压，使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3.5~4h。收率：≥98%。溶剂回收率：85%。

#### 实施例 20

##### 二氧丙嗪—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

盐酸二氧丙嗪 20g 与羟丙基倍他环糊精 40g (两者的临界质量比为 2)，加乙醇溶解，必要时过滤，滤液输入 1 立升旋转罐中，保温 65~75℃，减压浓缩，回收溶剂，并转化为水系统，继续保温减压，使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3.5~4h。收率：≥98%。溶剂回收率：90%。

#### 实施例 21

##### 溴己新—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

盐酸溴己新 3g 与羟丙基倍他环糊精 36g (两者的临界摩尔比为 3)，加乙醇溶解，必要时过滤，滤液输入 1 立升旋转罐中，保温 65~75℃，减压浓缩，回收溶剂，并转化为水系统，继续保温减压，使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3.5~4h。收率：≥98%。溶剂回收率：85~90%。



## 实施例 22

### 磺胺甲恶唑—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

磺胺甲恶唑 4g 与羟丙基倍他环糊精 50g(两者的临界摩尔比为 2), 加乙醇溶解, 必要时过滤, 滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 65~75℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 85%。

## 实施例 23

### 甲氧苄啶—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

甲氧苄啶 3g 与羟丙基倍他环糊精 50g (两者的临界摩尔比为 3), 加乙醇溶解, 必要时过滤, 滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 65~75℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 85%。

## 实施例 24

### 安比西林—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

安比西林 2g 与羟丙基倍他环糊精 28g (两者的临界摩尔比为 3), 加乙醇溶解, 必要时过滤, 滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 60~70℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 90%。

## 实施例 25

### 甲硝唑—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

甲硝唑 4g 与羟丙基倍他环糊精 36g (两者的临界质量比为 9), 加乙醇溶解, 必要时过滤, 滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 60~70℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 85%。

## 实施例 26

### 咖啡因—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

咖啡因 8g 与羟丙基倍他环糊精 32g (两者的临界质量比为 4), 加乙醇溶解, 必要时过滤, 滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 60~70℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 90%。

### 实施例 27

#### 对乙酰氨基酚—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

对乙酰氨基酚 10g 与羟丙基倍他环糊精 30g (两者的临界质量比为 3), 加乙醇溶解, 必要时过滤, 溶液输入 1 立升旋转罐中, 保温 60~70℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率: ≥98%。溶剂回收率: 90%。

### 实施例 28

#### 尼莫地平—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

尼莫地平 0.5g 与羟丙基倍他环糊精 68g (两者的临界摩尔比为 35), 加乙醇溶解, 加热, 加活性碳脱热原, 过滤, 滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 70~80℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率: ≥98%。溶剂回收率: 85~90%。

### 实施例 29

#### 桂利嗪—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

桂利嗪 4g 与羟丙基倍他环糊精 53g (两者的临界摩尔比为 3), 枸橼酸 2.5g, 吐温 80 少量, 加入四氢呋喃溶解, 加热, 加活性碳脱色, 脱热原, 过滤, 滤液输入 1 立升旋转罐中, 保温 60~70℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率: ≥98%。溶剂回收率: 90%。

### 实施例 30

#### 西地那非—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

枸橼酸西地那非 3g 与羟丙基倍他环糊精 15g (两者的临界摩尔比为 2), 加乙醇溶解, 必要时过滤, 溶液输入 1 立升旋转罐中, 保温 65~75℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率: ≥98%。溶剂回收率: 90%。

### 实施例 31

#### 法莫替丁—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

法莫替丁 5g 与羟丙基倍他环糊精 45g (两者的临界质量比为 9), 枸橼酸 2.5g, 加乙醇溶解, 必要时过滤, 滤液输入旋转罐中, 保温 60~70℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 85%。

### 实施例 32

#### 环孢素 A—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

环孢素 A 0.5g 与羟丙基倍他环糊精 43g (两者的临界摩尔比为 66), 加乙醇与四氢呋喃混合溶剂溶解, 必要时过滤, 溶液输入 1 立升旋转罐中, 保温 60~70℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温, 减压使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 85~90%。

### 实施例 33

#### 洛伐他汀—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

洛伐他汀 0.5g 与羟丙基倍他环糊精 52g (两者的临界摩尔比为 26), 加二甲替甲酰胺溶解, 必要时过滤, 溶液输入 1 立升旋转罐中, 保温 60~70℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温减压, 使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 85~90%。

### 实施例 34

#### 辛伐他汀—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

辛伐他汀 0.5g 与羟丙基倍他环糊精 56g (两者的临界摩尔比为 29), 加乙醇溶解, 必要时过滤, 溶液输入 1 立升旋转罐中, 保温 60~70℃, 减压浓缩, 回收溶剂, 并转化为水系统, 继续保温减压, 使物料膨化, 干燥, 时程 2.5~3h, 全程 3.5~4h。收率:  $\geq 98\%$ 。溶剂回收率: 85~90%。

### 实施例 35

#### 薄荷脑—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

薄荷脑 2.5g 与羟丙基倍他环糊精 50g (两者的临界摩尔比为 2), 加丙酮乙醇混合溶剂溶解, 溶液输入 1 立升旋转罐中, 保温 50~65℃,

减压浓缩，回收溶剂，并转化为水系统，继续保温减压，使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3.5~4h。收率： $\geq 98\%$ 。溶剂回收率：90%。

### 实施例 36

冰片—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

冰片 6g 与羟丙基倍他环糊精 36g（两者的临界质量比为 6），加乙醇溶解，溶液输入 1 立升旋转罐中，保温 55~65℃，减压浓缩，回收溶剂，并转化为水系统，继续保温，减压使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3.5~4h。收率： $\geq 98\%$ 。溶剂回收率：85%。

### 实施例 37

三氯叔丁醇—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

三氯叔丁醇 6g 与羟丙基倍他环糊精 36g（两者的临界质量比为 6），加甲醇溶解，必要时过滤，溶液输入 1 立升旋转罐中，保温 55~65℃，减压浓缩，回收溶剂，并转化为水系统，继续保温，减压使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3.5~4h。收率： $\geq 98\%$ 。溶剂回收率：85%。

### 实施例 38

川芎嗪—羟丙基倍他环糊精配合物的制法

川芎嗪 3g 与羟丙基倍他环糊精 36g（两者的临界质量比为 12），加乙醇甲醇混合溶剂溶解，加热，加活性炭，脱色，脱热原，过滤，滤液输入 1 立升旋转罐中，保温 55~65℃，减压浓缩，回收溶剂，并转化为水系统，继续保温减压，使物料膨化，干燥，时程 2.5~3h，全程 3.5~4h。收率： $\geq 98\%$ 。溶剂回收率：85%。

以上 60 余种药物分别与羟丙基、羟乙基、磺烷基、乙醚基、甲基、乙基的  $\beta$ -CD 取代物制备的配合物，经加水溶解时均极易溶于水或易溶于水，且溶解速度快，溶液再加水稀释时其配合物具有无限稀释稳定性。

本发明的实验结果表明：药物和羟丙基倍他环糊精及倍他环糊精的多种衍生物制备的配合物一般不影响药效，常增强药效；不增加毒、副作用，常降低毒、副作用；改变剂型和改变给药途径时，增强药效的结果更明显。例如青蒿素类和羟丙基倍他环糊精的配合物杀灭疟原

虫的药效试验，感染伯式疟原虫小鼠杀灭疟原虫的实验结果列于下表2，其中青蒿素，青蒿琥酯，它们的羟丙基倍他环糊精配合物表示为青蒿素—羟丙基倍他环糊精和青蒿琥酯—羟丙基倍他环糊精。

表 2：二种青蒿素类与羟丙基倍他环糊精的配合物与原药药效的比较

品 名	给药 途径	药效（杀虫）		ED <sub>90</sub> 比较 口服/静 注
		ED <sub>50</sub>	ED <sub>90</sub>	
青蒿素	口服	19	49	2.13 1
青蒿素—羟丙基倍他环糊精	静注	5	23	
青蒿琥酯	口服	9.96	25.13	1.88 1
青蒿琥酯—羟丙基倍他环糊精	静注	4.32	13.37	

由上可见：药效分别提高 2.13 和 1.88 倍，而副作用未见明显增加。

又如盐酸西布曲明-HP- $\beta$ -CD 配合物（易溶于水）制成口腔速溶片，做动物试验（狗）与口服胶囊剂比较，口腔速溶片的生物利用度较胶囊高约 1 倍以上。酒石酸唑吡坦口溶片较普通片起效快，生物利用度提高 1 倍。

### 工业上的实用性

本发明的方法具有：1、工艺较现有技术简单，周期短，一般只需 3～4 小时；2、不必需加入酸、碱表面活性剂、潜溶剂，增强了药效，减少了副作用；3、用水或有机溶剂将有机药物溶解，然后转换为水溶液，通过分子组装，生成配合物并制成疏松的多孔性固体，从而极易或易溶于水，溶解速度快，具有无限稀释稳定性；4、通过单元试验或制备饱和溶液的方法来确定有机药物与倍他环糊精衍生物的临界值，按临界值配比制备，使配合物组成稳定；等效果。

根据本发明的方法，可以使所有水不溶或难溶的有机药物或者其他有机化合物制成完全溶解于水的配合物，并且无菌。由此，为这类有机药物的制剂以及其他有机化合物的工业用途提供了极为便利的条件。

## 权利要求书

- 1、一种制备有机药物与倍他环糊精衍生物配合物的方法，包括：
  - a. 将所述有机药物和所述倍他环糊精衍生物，在适量水的存在下，以一定的摩尔比或质量比，先后或同时溶解于有机溶剂的步骤；
  - b. 除去 a 步骤所得溶液中的所述有机溶剂，得到所述有机药物和所述倍他环糊精衍生物水系统的步骤；和
  - c. 除去所述水系统中水分，得到所述有机药物和所述倍他环糊精衍生物的配合物的步骤。
- 2、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述有机溶剂是亲水性有机溶剂。
- 3、根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于：所述亲水性有机溶剂选自低级脂肪酸酯类溶剂，烃类溶剂，卤代烃类溶剂，呋喃类溶剂，酰胺类溶剂，低级脂肪醇类，硝类溶剂，酮类溶剂和它们的混合物。
- 4、根据权利要求 3 所述的方法，所述亲水性有机溶剂选自乙酸甲酯，乙酸乙酯，乙酸丁酯，石油醚，环己烷，二氯甲烷，氯仿，水，四氢呋喃，二甲替乙酰胺；二甲替甲酰胺，甲醇，乙醇，丙醇，丁醇，乙晴，丙酮和它们的混合物。
- 5、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述 a 步骤的溶解是在 30~100℃ 的温度条件下进行。
- 6、根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于：所述 a 步骤的溶解是在 60~75℃ 的温度条件下进行。
- 7、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述有机药物与倍他环糊精衍生物的摩尔比或质量比为临界摩尔比或临界质量比，或者小于临界摩尔比或临界质量比，或者大于临界摩尔比或临界质量比。
- 8、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述有机药物与倍他环

糊精衍生物的临界摩尔比或临界质量比是通过单元试验或制备饱和溶液的方法来确定的。

9、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述倍他糊精衍生物选自羟丙基倍他糊精、羟乙基倍他糊精、磺烷基倍他糊精、乙醚基倍他糊精、甲基倍他糊精和乙基倍他糊精。

10、根据权利要求 9 所述的方法，其特征在于：所述倍他糊精衍生物为羟丙基倍他糊精。

11、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：还包括对 a 步骤得到的溶液进行无菌过滤的步骤。

12、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于：所述有机药物为水不溶或水难溶有机药物。

13、根据权利要求 12 所述的方法，其特征在于：所述有机药物选自以下药物的至少一种及其任意混合物：

A、抗疟药倍半萜内酯类青蒿素，包括青蒿素，双氢青蒿素，蒿甲醚，青蒿琥酯，蒿乙醚；

B、大环内酯类抗生素，包括红霉素，麦迪霉素，罗红霉素，阿奇霉素，甲红霉素；

C、唑类抗真菌药，包括依曲康唑，酮康唑，咪康唑，克霉唑；

D、生物碱镇痛药，包括高乌甲素，罗通定；

E、氮卓类等抗焦虑及镇静安眠药，包括地西洋，劳拉西洋，艾司唑仑，谷维素，唑吡坦；

F、抗肿瘤药，包括他莫昔芬，紫杉醇，白消安，依托泊苷；

G、甾体化合物，包括泼尼松，睾酮，普拉睾酮，螺内酯；

H、免疫抑制药，包括环孢素 A；

I、镇咳祛痰药，包括二氧丙嗪，溴己新

J、磺胺类及增效剂，包括磺胺甲恶唑，磺胺异恶唑，磺胺嘧啶，及甲氧苄啶；

K、抗菌药，包括安比西林，环丙沙星，呋喃唑酮，诺氟沙星，甲硝唑，替硝唑；

L、解热、抗炎、镇痛药，包括对乙酰氨基酚，吡罗昔康，布洛芬；  
M、循环系统药物，包括尼莫地平，尼群地平，桂利嗪，吗多明以及他汀类降血脂药洛伐他汀，辛伐他汀；和

N、其他及挥发性物质，包括法莫替丁，西布曲明，西地那非，格列齐特，地芬尼多，咖啡因，酮替芬，硫辛酸，硫辛酰胺，薄荷脑，龙脑，樟脑，川芎嗪，三氯叔丁醇，香草醛。

14、根据权利要求 13 所述的方法，其特征在于：将所述配合物经过加热真空膨化和干燥制成多孔无菌颗粒或粉末。

15、根据权利要求 13 所述的方法，其特征在于：将所述配合物直接分装制备注射用粉针剂或用于制备冻干粉、块或溶液。

16、根据权利要求 13 所述的方法，其特征在于：将所述配合物与药学上可接受的辅料一起制备片剂、颗粒剂，胶囊，丸剂，口嚼剂，栓剂，贴剂。

17、根据权利要求 13 所述的方法，其特征在于：将所述配合物制成粉雾化吸入药剂。

18、根据权利要求 13 所述的方法，其特征在于：将所述配合物制成滴眼，滴鼻，含漱，气雾，直肠，冲、洗的药用溶液。

19、根据权利要求 13 所述的方法，其特征在于：将所述配合物制成用于人以外的畜、禽、农作物、植物的病虫害防治和激素，营养添加物。

20、根据权利要求 13 所述的方法，其特征在于：将所述配合物用于化工，制备酶制剂、催化剂。

21、一种用权利要求 1-20 任一项所述的方法制备的有机药物和倍他环糊精衍生物的配合物。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN03/00337

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C0837/16, A61K47/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC C08B, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant	Relevant to claim No.
X	W096/40262A (PROCTER & GAMBLE CO) 19. 12 月. 96 (19. 12. 96) P4L30-P5L12	1-21
X	GB2138293A (SANDOZ SA), 24. Aug. 1984 (24. 10. 1984), example 1-5	21
A		1-20
X	US5221735 (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F ETAL), 22. Jun. 1993 (22. 06. 1993),	21
A	example 1-3	1-20
X	EP1004318A2 (TAKEDA CHEM IND LTD) 31. May 2000 (31. 05. 2000), example 1-8	21
A		1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Date of the actual completion of the international search  
25. Aug., 2003

Date of mailing of the international search report

04 SEP 2003 (04.09.03)

Name and mailing address of the ISA/CN  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,  
100088 Beijing, China  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Zhu fang

Telephone No. 86-10-62093057



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN03/00337

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	CN1217658A (HEXAL AG), 26.05月.99 (26.05.99), page 7—8	21 1—20
X A	W09204888A (US DEPT OF COMMERCE ETAL), 02.04月.92 (02.04.92), example 1—7	1—20 21
X A	CH685391A5 (BENAKIS A), 30.06月.95 (30.06.95), example 1—10	21 1—20

International application No.  
PCT/CN03/00337

Form PCT/ISA /210 (patent family annex) (July 1998)

# 国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN03/00337

## A. 主题的分类

IPC7 C08B37/16, A61K47/40

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域 IPC C08B, A61K

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利 要求编号
X	WO96/40262A (PROCTER & GAMBLE CO) 19.12月.96(19.12.96)第4页第30行-第5页第12行	1-21
X	GB2138293A (SANDOZ SA), 24.10月1984(24.10.1984), 实施例1-5	21
A		1-20
X	US5221735 (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F ETAL), 22.06月1993(22.06.1993), 实施例1-3	21
A		1-20
X	EP1004318A2 (TAKEDA CHEM IND LTD) 31.May 2000(31.05.2000), 实施例1-8	21
A		1-20

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

### \* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇

引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了解释构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

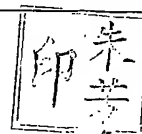
“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期  
25.08月2003(25.08.2003)

国际检索报告邮寄日期  
04.9月2003(04.09.03)

国际检索单位名称和邮寄地址  
ISA/CN  
中国北京市海淀区西土城路6号(100088)  
传真号: 86-10-62019451

受权官员  
朱芳  
电话号码: 86-10-62093057



国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN03/00337

C(续). 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
X A	CN1217658A(HEXAL AG), 26.05 月.99(26.05.99), 第 7—8 页	21 1-20
X A	W09204888A(US DEPT OF COMMERCE ETAL), 02.04.92(02.04.92), 实施例 1-7	21 1-20
X A	CH685391A5(BENAKIS A), 30.06 月.95(30.06.95), 实施例 1-10	21 1-20

国际检索报告  
关于同族专利成员的情报

国际申请号  
PCT/CN03/00337

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
W09640262A2	19. 12. 96	无	
GB2138293A	24. 10. 84	BR8401448A	05. 11. 85
		JP5-9219202A	10. 12. 84
		AU2617684A	04. 10. 84
		FR2543403A	05. 10. 84
US5221735	22. 06. 1993	EP501267A	02. 09. 92
		JP7-165801A	27. 06. 95
EP1004318A2	31. 05. 2000	无	
EP1004318A2	31. 05. 2000	无	
CN1217658A	26. 05. 99	W09735568A	02. 10. 97
		AU2382997A	17. 10. 97
		US6071964	06. 06. 2000
		EP893994A	03. 02. 99
W09204888A	02. 04. 92	US5120720	09. 06. 92
		AU8726891A	15. 04. 92
CH685391A5	30. 06. 95	无	